

مقایسه اثر رژیم ترتیبی و رژیم استاندارد چهاردارویی در مبتلایان به هلیکوباکتر پیلوری

دکتر سیامک خالقی^۱، دکتر مهشید طالبی طاهر^۲، دکتر سیده سعیده نقیبی^{۳*}، دکتر سیده سمانه نقیبی^۴، سیده مریم نقیبی^۵

۱- استادیار گروه داخلی گوارش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۲- استادیار گروه داخلی عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

۳- دستیار بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۴- دامپزشک، شرکت گیلمازدارو، رودسر.

۵- دانشجوی رشته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

چکیده

زمینه و هدف: مقاومت آنتی‌بیوتیکی میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری را در دنیا کاهش داده است. این مطالعه به منظور مقایسه اثر رژیم ترتیبی و رژیم استاندارد چهار دارویی بر هلیکوباکتر پیلوری انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۱۶۰ بیمار مبتلا به دیس‌پپسی مزمن انجام شد. شدت گاستریت بیماران براساس نتایج آندوسکوپی به صورت خفیف، متوسط و شدید درجه‌بندی شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۸۰ نفری تحت درمان با رژیم ترتیبی و رژیم چهار دارویی قرار گرفتند. در روش ترتیبی طی ۵ روز اول امپرازول و آموکسی‌سیلین و طی ۹ روز بعدی امپرازول، فورازولیدن و کلاریترومایسین تجویز گردید. رژیم چهار دارویی شامل امپرازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین و بیسموت به مدت ۱۴ روز بود. پنج هفته پس از اتمام درمان، برای بیمار تست ریشه‌کنی اوره‌آز تنفسی انجام گردید.

یافته‌ها: ۵۰/۹ درصد از بیماران گروه رژیم ترتیبی و ۴۹/۱ درصد از بیماران گروه رژیم چهاردارویی بهبود یافتند. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. بهبودی در مبتلایان به گاستریت شدید در رژیم ترتیبی (۸۷/۵ درصد) بالاتر از رژیم چهار دارویی (۲۵ درصد) بود ($P < 0/05$). بهبودی در مبتلایان با آلودگی شدید به هلیکوباکتر پیلوری در رژیم ترتیبی (۶۴/۷ درصد) به صورت غیرمعنی‌داری بالاتر از رژیم چهار دارویی (۴۱/۲ درصد) بود.

نتیجه‌گیری: در ریشه‌کنی آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری روش رژیم ترتیبی بر چهاردارویی به خصوص در گاستریت شدید برتری دارد. **کلید واژه‌ها:** هلیکوباکتر پیلوری، درمان ترتیبی، درمان چهار دارویی

* نویسنده مسئول: دکتر سیده سعیده نقیبی، پست الکترونیکی saideh.naghbi@gmail.com

نشانی: تهران، خیابان ولیعصر، بیمارستان فیروزگر، تلفن ۶۶۵۱۷۳۴۷، شماره ۸۲۱۴۱۳۲۱-۰۲۱

وصول مقاله: ۹۱/۱/۱۴، اصلاح نهایی: ۹۱/۴/۲۵، پذیرش مقاله: ۹۱/۵/۱۷

مقدمه

بیماری‌های مغزی و عصبی نظیر میگرن و آلزایمر و نیز ویار حاملگی به آن نسبت داده می‌شود (۱۶-۵). ریشه‌کنی بیماری هلیکوباکتر پیلوری در افراد آلوده به این عفونت با یک رژیم دارویی موثر، کم‌عارضه و ارزان قیمت در کشورهای در حال توسعه ارزش زیادی دارد. عوامل موثر در انتخاب یک رژیم دارویی شامل قیمت داروها، عوارض جانبی، سهولت مصرف، در دسترس بودن و مقاومت دارویی است (۱۷). هیچ داروی منفردی به تنهایی بر این ارگانیزم موثر نیست. شکست تک‌درمانی سبب تکامل رژیم‌های چنددارویی شده که موفق‌ترین آنها ترکیب‌های سه‌دارویی و چهاردارویی هستند. این رژیم‌ها از یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI) یا رانیتیدین بیسموت سترات و دو (در رژیم سه دارویی) یا سه (در رژیم چهاردارویی) آنتی‌بیوتیک به مدت ۱۴-۷ روز تشکیل شده‌اند (۱۸). بزرگ‌ترین چالش در ریشه‌کنی

عفونت با هلیکوباکتر پیلوری (*helicobacter pylori*) شایع‌ترین عفونت میکروبی مزمن در انسان است و در سراسر دنیا، در تمام سنین مشاهده می‌شود (۱) و در کشورهای در حال توسعه در مقایسه با کشورهای صنعتی شایع‌تر است و در سنین پایین‌تری مشاهده می‌شود (۱). در کشورهای در حال توسعه بیش از ۸۰ درصد بالغین به این عفونت مبتلا هستند (۲۰). در بیشتر افرادی که عفونت را کسب کرده‌اند؛ گاستریت مزمن ایجاد می‌گردد. این ارگانیزم ارتباط قوی با زخم پپتیک، گاستریت آتروفیک و آدنوکارسینوم و مالتوم (maltoma) معده دارد (۴-۲) و حتی برخی از بیماری‌ها و اختلالات خارج از دستگاه گوارش نظیر بیماری نارسایی قلب (IHD)، بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD)، کم‌خونی فقر آهن، اختلال خونی ITP (thrombocytopenic purpura idiopathic)،

شدت گاستریت در مناطق مختلف معده بیماران براساس نتایج آندوسکوپی، به صورت خفیف (مشاهده اریتم و اروزیون در ناحیه انتر)، متوسط (مشاهده اریتم و اروزیون در ناحیه بادی) و شدید (مشاهده اریتم و اروزیون در کل معده) درجه بندی شد.

بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۸۰ نفری تحت درمان با رژیم ترتیبی و رژیم چهار دارویی قرار گرفتند.

روش ترتیبی در دو مرحله ۵ روزه و ۹ روزه انجام شد. به طوری که در مرحله اول امپرازول (۲۰ میلی گرم) یک عدد صبح یک عدد شب و آموکسی سیلین (۵۰۰ میلی گرم) ۲ عدد صبح و ۲ عدد شب تجویز شد و در مرحله دوم امپرازول (۲۰ میلی گرم) یک عدد صبح یک عدد شب و فورازولیدن (۱۰۰ میلی گرم) یک عدد صبح و یک عدد شب و کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی گرم) یک عدد صبح یک عدد شب تجویز گردید. سپس عوارض و تحمل دارویی طی هفته اول و دوم مورد پرسش قرار گرفت.

رژیم چهار دارویی شامل امپرازول (۲۰ میلی گرم) یک عدد صبح یک عدد شب، آموکسی سیلین (۵۰۰ میلی گرم) ۲ عدد صبح ۲ عدد شب، کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی گرم) یک عدد صبح یک عدد شب و بیسموت ۲ عدد صبح ۲ عدد شب به مدت ۱۴ روز بود.

بیماران طی درمان از نظر بروز عوارض و تحمل دارویی به صورت تلفنی پیگیری و کلیه موارد در پرسشنامه ثبت شد.

پنج هفته پس از اتمام درمان، برای بیمار تست ریشه کنی UBT (تست اوره آز تنفسی) انجام گردید و نتیجه درمان دو روش مورد استفاده با هم مقایسه شد.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و آزمون‌های کای اسکور، رگرسیون لجستیک، نسبت شانس، آزمون t و ANOVA تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن گروه روش رژیم ترتیبی و روش رژیم چهار دارویی به ترتیب $49/45 \pm 1/62$ سال و $48/07 \pm 1/40$ سال بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند.

در گروه روش رژیم ترتیبی ۵۶ بیمار (۵۰/۹ درصد) و گروه رژیم چهار دارویی ۵۴ بیمار (۴۹/۱ درصد) از بیماران بهبود یافتند و این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین اختلاف آماری معنی داری بین دو جنس (۶۰ مرد و ۱۰۰ زن) از نظر پاسخ به درمان یافت نشد.

میانگین و انحراف معیار سن مبتلایان مقاوم به درمان $51/56 \pm 1/88$ سال و مبتلایان درمان شده $47/49 \pm 1/29$ سال تعیین شد که از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشتند.

۳۹ مورد از ۴۹ مورد مقاوم به درمان (۸۰ درصد) مقاوم به درمان

هلیکوباکتریلوری تحمل بیماران و مقاومت ارگانسیم به آنتی بیوتیک است (۱۹). درمان سه دارویی در مطالعات اولیه ریشه کنی بیش از ۵۰ درصد را در بیماران مبتلا به یک سوش مقاوم نشان داد و به همین دلیل به عنوان خط اول درمان مرسوم شد (۱۹). در صورت شکست خط اول درمان، معمولاً دو استراتژی درمان مجدد با رژیم چهار دارویی و یا اندوسکوپی، بیوپسی، کشت و سپس درمان براساس حساسیت‌های آنتی بیوتیکی به کار می‌رود (۱۹).

در سال‌های اخیر رژیم‌های سه دارویی کاهش پیشرونده‌ای را در اثرگذاری (کمتر از ۸۰ درصد) نشان داده است (۲۰). این کاهش به ویژه در مناطق مدیترانه‌ای بارزتر است (۲۱). به دلیل کاهش پیشرونده در سودمندی رژیم‌های سنتی، رویکردهای جدیدی در درمان هلیکوباکتریلوری پیشنهاد شده است. یک رویکرد امیدبخش رژیم ترتیبی (sequential) است. این رژیم شامل دو مرحله فاز القایی شامل یک PPI و آموکسی سیلین و فاز دوم شامل PPI و دو آنتی بیوتیک (فورازولیدن و کلاریترومایسین) است. برخلاف درمان سه دارویی استاندارد (با دو آنتی بیوتیک) این رژیم سه آنتی بیوتیک دارد و بنابراین بیشتر با درمان چهار دارویی قابل مقایسه است که آن هم از سه آنتی بیوتیک تشکیل شده است. منطق این روش درمانی آن است که شاید آموکسی سیلین در فاز اول درمان، دیواره سلولی باکتری‌ها را ضعیف و از تشکیل کانال‌های efflux خارج کننده داروهایی مثل کلاریترومایسین از سلول جلوگیری کند و به این ترتیب اثر کلاریترومایسین را در فاز دوم درمان بهبود بخشد (۱۷).

در مطالعه‌ای درمان ۱۰ روزه ترتیبی از درمان ۱۰ روزه سه دارویی موثرتر گزارش شد (۲۲). این مطالعه به منظور مقایسه اثر رژیم ترتیبی و رژیم استاندارد چهار دارویی در مبتلایان به هلیکوباکتریلوری انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۱۶۰ بیمار (۶۰ مرد و ۱۰۰ زن) مبتلا به دیس پپسی مزمن کاندیدای آندوسکوپی مراجعه کننده به بیمارستان فیروزگر و حضرت رسول اکرم (ص) تهران در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹ انجام شد. عفونت با هلیکوباکتریلوری و آلودگی باکتریایی به صورت خفیف، متوسط و شدید براساس نتایج آسیب شناسی طبقه بندی گردید.

از آزمودنی‌ها رضایت نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ شد. این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفت و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT201112288546N1 به ثبت رسید.

معیار خروج از مطالعه شامل بیمارانی بود که احتمال داشت؛ بدون اطلاع پزشک به مصرف دارو ادامه ندهند.

جدول ۱: نتایج درمان بیماری هلیکوباکتریلوری در گروه‌های تحت درمان با رژیم چهار دارویی و ترتیبی به تفکیک سن در مراجعه کنندگان به بیمارستان فیروزگر و حضرت رسول اکرم (ص) تهران در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹

تعداد (درصد)		تعداد (درصد)		رژیم چهار دارویی	رژیم ترتیبی
≥ ۴۰ سال		< ۴۰ سال			
۱۵ (۷۵)	۴۱ (۶۸/۳)	۱۵ (۷۵)	۳۹ (۶۵)	بهبودی	
۵ (۲۵)	۱۹ (۳۱/۷)	۵ (۲۵)	۲۱ (۳۵)	عدم بهبودی	

جدول ۲: نتایج درمان بیماری هلیکوباکتریلوری در گروه‌های تحت درمان با رژیم چهار دارویی و ترتیبی دارای گاستریت و آلودگی شدید در مراجعه کنندگان به بیمارستان فیروزگر و حضرت رسول اکرم (ص) تهران در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹

رژیم چهار دارویی		رژیم ترتیبی		گاستریت شدید	آلودگی شدید
تعداد (درصد)		تعداد (درصد)			
۲ (۲۲/۲)	۷ (۷۷/۸)	۲ (۲۲/۲)	۱۱ (۶۱/۱)	بهبودی	
۶ (۸۵/۷)	۱ (۱۴/۳)	۶ (۸۵/۷)	۱۰ (۳۷/۵)	عدم بهبودی	

بعضی از بیماران در شروع درمان به وجود آمد؛ اما منجر به ترک درمان نشد.

بحث

در مطالعه حاضر روش رژیم ترتیبی در بهبودی بیماری هلیکوباکتریلوری بر رژیم چهاردارویی به خصوص در گاستریت شدید برتری داشت.

در مطالعه انجام شده در چین رژیم درمانی ترتیبی بدون افزایش تعداد آنتی‌بیوتیک نشان داد که باز هم میزان ریشه‌کنی باکتری به خصوص نوع مقاوم به کلاریترومایسین در رژیم ترتیبی بیشتر است (۲۳).

در مطالعه حاضر ۵۰/۹ درصد از گروه رژیم ترتیبی و ۴۹/۱ از گروه رژیم چهاردارویی بهبود یافتند. در مطالعه Vaira و همکاران در ایتالیا با رژیم ترتیبی شامل پانتوپرازول آموکسی‌سیلین برای ۵ روز اول و سپس پانتوپرازول کلاریترومایسین تینیدازول برای ۵ روز دوم، میزان ریشه‌کنی ۸۹ درصد گزارش شد (۲۴). در مطالعه‌ای در اسپانیا از ppi آموکسی‌سیلین در فاز یک و سپس ppi کلاریترومایسین مترونیدازول استفاده شد و میزان ریشه‌کنی ۸۴/۲ درصد تعیین شد (۲۵). در مطالعه Yakut و همکاران که رژیم درمانی به صورت درمان ترتیبی در طول هفت روز اول پنتوپرازول + آموکسی‌سیلین و پنتوپرازول + مترونیدازول + تتراسایکلین در طول هفت روز دوم تجویز شد؛ میزان ریشه‌کنی در گروه درمان متوالی ۸۸ درصد تعیین شد (۲۶). در مطالعه Zhou و همکاران بیماران رژیم ترتیبی اسموپرازول (۲۰ mg) و کلاریترومایسین (۵۰۰ mg) برای ۵ روز اول و به دنبال آن اسموپرازول (۲۰ mg)، کلاریترومایسین (۵۰۰ mg) و آموکسی‌سیلین (۱۰۰۰ mg) برای ۵ روز باقی مانده دریافت نمودند

در سنین بیش از ۴۰ سالگی مشاهده شد و این یافته از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول یک). شانس بهبودی مبتلایان زیر ۴۰ سال نسبت به مبتلایان بیش از ۴۰ سال برابر (۹۵٪ CI: ۳/۳۷-۰/۶۷) بیشتر بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در نمای اندوسکوپی بیماران مقاوم به درمان، گاستریت خفیف در ۹ بیمار (۱۸ درصد)، متوسط ۳۴ بیمار (۶۸ درصد) و شدید ۷ بیمار (۱۴ درصد) مشاهده شد. ۱۶ بیمار (۱۰ درصد) به گاستریت شدید مبتلا بودند. همچنین در ارزیابی آسیب‌شناسی میزان آلودگی ۳۴ بیمار (۲۱/۲۵ درصد) شدید تشخیص داده شد. تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سنی مبتلایان با شدت گاستریت و مقدار آلودگی باکتریایی یافت نشد. هر چند ۹ بیمار (۵۶/۲ درصد) از مبتلایان با نمای گاستریت شدید بهبود یافتند؛ اما ارتباط آماری معنی‌داری میان بهبودی و شدت گاستریت مشاهده نشد.

شدت گاستریت ۱/۱ درصد از نوسانات بهبودی را پوشش داد. شانس بهبودی مبتلایان به گاستریت خفیف و متوسط ۱/۹ برابر (۹۵٪ CI: ۵/۲۵-۰/۶۲) و شدید ۱/۸۱ برابر (۹۵٪ CI: ۵/۲۵-۰/۶۲) تعیین شد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بهبودی در مبتلایان به گاستریت شدید در روش رژیم ترتیبی (۸۷/۵ درصد) بالاتر از روش رژیم چهار دارویی (۲۵ درصد) تعیین شد ($P < ۰/۰۵$). بهبودی در مبتلایان با آلودگی شدید در روش رژیم ترتیبی (۶۴/۷ درصد) بالاتر از روش رژیم چهار دارویی (۴۱/۲ درصد) تعیین شد (جدول ۲) که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

هیچکدام از بیماران در زمان انجام مطالعه سیگاری نبودند. عوارض جانبی شدید و تهدید کننده حیات حین انجام مطالعه رخ نداد. عوارض مختصری مانند خارش، تهوع و استفراغ خفیف در

و نتیجه آن ریشه کنی ۹۲/۵ درصدی هلیکوباکتریلوری بود (۲۷). میزان ریشه کنی در مطالعه حاضر کمتر از سایر مطالعات حاصل شده است که به نظر می‌رسد به خاطر انتخاب بیماران با میانگین سنی بالا و دارای عوامل هشداردهنده یا افزایش مقاومت به آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین در ایران باشد.

در مطالعه ملک‌زاده و همکاران روی ۱۰۱ بیمار مبتلا به زخم دوازدهه، مترونیدازول با فورازولیدون در رژیم چهار دارویی شامل رانیتیدین، آموکسی‌سیلین و بیسموت ساب سیترات مقایسه گردید. میزان ریشه کنی ارگانسیم در هفته چهارم درمان که با روش اوره آز تفنسی بررسی گردید؛ در گروه فورازولیدون ۷۵ درصد و در گروه مترونیدازول ۵۵ درصد گزارش شد (۲۸). در مطالعه فاخری و همکاران روی ۱۱۸ بیمار مبتلا به زخم دوازدهه، کلاریترومایسین با فورازولیدون در رژیم چهار دارویی شامل امپرازول، آموکسی‌سیلین و بیسموت ساب سیترات مقایسه گردید. میزان ریشه کنی ارگانسیم در هفته چهارم درمان در گروه فورازولیدون ۸۴ درصد و در گروه کلاریترومایسین ۸۵ درصد بود (۲۹). در مطالعه دیگری از فاخری و همکاران روی ۱۴۵ بیمار مبتلا به زخم دوازدهه، سه رژیم دارویی شامل امپرازول، آموکسی‌سیلین و فورازولیدون ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز؛ امپرازول، آموکسی‌سیلین، بیسموت ساب سیترات و فورازولیدون، ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز؛ امپرازول، آموکسی‌سیلین، بیسموت ساب سیترات و فورازولیدون، ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز مقایسه گردید. میزان ریشه کنی ارگانسیم در این سه رژیم دارویی به ترتیب شامل ۵۴ درصد، ۷۲ درصد و ۹۲ درصد تعیین شد که این میزان به‌طور معنی‌داری در گروه اول و دوم کمتر از گروه سوم و دوز ۲۰۰ میلی‌گرم موثرتر از دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز بود (۳۰). میزان ریشه کنی در مطالعه حاضر در این گروه هم از سایر مطالعات کمتر به‌دست آمده است که باز هم به نظر می‌رسد به علت انتخاب نمونه، رژیم درمانی

متفاوت یا افزایش مقاومت به آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین باشد. همچنین مطالعات اخیر انجام شده در ایران مقاومت بالای هلیکوباکتریلوری به آموکسی‌سیلین (که در ایران از بقیه نقاط دنیا بالاتر است) را نشان داده‌اند (۳۱).

در مطالعه Atherton و همکاران شدت گاستریت و میزان ریشه کنی رابطه معکوس نشان دادند (۳۲). در مطالعه حاضر شانس بهبودی مبتلایان گاستریت خفیف و متوسط نسبت به گاستریت شدید به ترتیب ۱/۹ و ۱/۸۱ برابر تعیین شد. همچنین بهبودی در مبتلایان به گاستریت شدید در روش رژیم تریبی (۸۷/۵ درصد) بالاتر از روش رژیم چهار دارویی (۲۵ درصد) تعیین شد و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود.

در مطالعه Vaira و همکاران نیز با توجه به این که رژیم حاوی یک ماکرولید است؛ میزان ریشه کنی آن در سویه‌های مقاوم به کلاریترومایسین بسیار بالا (۸۸/۹ درصد) بود و در رژیم استاندارد سه‌دارویی ۲۸/۶ درصد تعیین شد (۲۴). لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر سویه باکتری و آنتی‌بیوگرام آن در گاستریت شدید تهیه نشده است.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی وضعیت اجتماعی اقتصادی و محل سکونت بیماران؛ همچنین سویه باکتری تعیین گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در ریشه کنی بیماری هلیکوباکتریلوری روش رژیم تریبی بر رژیم چهاردارویی به خصوص در گاستریت شدید برتری دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتر سیده سعیده نقیسی برای اخذ درجه تخصص در رشته بیماری‌های داخلی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران بود.

References

1. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9(Suppl 2):33-9.
2. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. J Infect Dis. 1998 Oct;178(4):1089-94.
3. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ. 2001 Oct;323(7318):920-2.
4. Sipponen P, Hyvärinen H. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Scand J Gastroenterol Suppl. 1993;196:3-6.
5. Cremonini F, Gasbarrini A, Armuzzi A, Gasbarrini G. Helicobacter pylori-related diseases. Eur J Clin Invest. 2001 May; 31(5):431-7.

6. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2010 Sep;15(Suppl 1):60-8.
7. Franceschi F, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(2):325-34.
8. Gencer M, Ceylan E, Yildiz Zeyrek F, Aksoy N. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests. Respiration. 2007;74(2):170-5.
9. Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of Helicobacter pylori eradication. Blood Cells Mol Dis. 2007 Jan-Feb;38(1):45-53.
10. Hino M, Yamane T, Park K, Takubo T, Ohta K, Kitagawa S, et al. Platelet recovery after eradication of Helicobacter pylori in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2003 Jan;82(1):30-2.

11. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, et al. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter*. 2007 Feb; 12(1):36-42.
12. Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, Chatzopoulos D, Kapetanakis N, et al. Alzheimer's disease and *Helicobacter pylori* infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses*. 2007;68(2):378-88.
13. Lenzi C, Palazzuoli A, Giordano N, Alegente G, Gonnelli C, Campagna MS, et al. H pylori infection and systemic antibodies to CagA and heat shock protein 60 in patients with coronary heart disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec;12(48):7815-20.
14. Matsukawa Y, Kato K, Hatta Y, Iwamoto M, Mizuno S, Kurihara R, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces platelet count in patients without idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2007 Feb;18(1):52-5.
15. Mavromichalis I, Zaramboukas T, Giala MM. Migraine of gastrointestinal origin. *Eur J Pediatr*. 1995 May;154(5):406-10.
16. Tsang KW, Lam SK. *Helicobacter pylori* and extra-digestive diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;14(9):844-50.
17. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1808-25.
18. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, Cennamo V, Grilli D, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2008; 337:a1454.
19. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th. New York: McGraw-Hill. 2008; pp:2450.
20. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology*. 1998 Nov; 115(5):1272-7.
21. Vakil N, Vaira D. Non-invasive tests for the diagnosis of H. pylori infection. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4(1):1-6.
22. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Faleo D, Ierardi E, Panella C, et al. Two new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis*. 2001 Nov; 33(8):676-9.
23. Dai WQ, Zhou YQ, Xu L, Wang BF, Fan XM, Wu JY, et al. The eradicating *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients by three short-term triple therapies in China: a multicenter clinical comparative study. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jan-Feb; 59(113):296-9.
24. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Apr;146(8):556-63.
25. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep; 103(9):2220-3.
26. Yakut M, Çinar K, Seven G, Bahar K, Özden A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Turk J Gastroenterol*. 2010; 21(3):206-211.
27. Zhou YQ, Xu L, Wang BF, Fan XM, Wu JY, Wang CY, et al. Modified sequential therapy regimen versus conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients in China: a multicenter clinical comparative study. *Gastroenterol Res Pract*. Vol 2012. Article ID 405425. 8 pages.
28. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian MR, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Mar; 14(3):299-303.
29. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, Khatibian M, Fazel A, Alizadeh BZ, et al. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Mar;15(3):411-6.
30. Fakheri H, Merat S, Hosseini V, Malekzadeh R. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jan;19(1):89-93.
31. Talebi Bezmin Abadi A, Mobarez AM, Taghvaei T, Wolfram L. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mazandaran, North of Iran. *Helicobacter*. 2010 Dec;15(6):505-9.
32. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995 Jul; 270(30):17771-7.

Original Paper

Comparison of sequential and routine four drugs therapeutic regiments in *Helicobacter pylori* eradication

Khaleghi S (MD)¹, Talebi Taher M (MD)¹, Naghibi SS (MD)*²
Naghibi SS (VMD)³, Naghibi SM⁴

¹Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ²Residente of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ³Veterinarian, Gilmaz Daroo Company, Roodsar, Iran. ⁴Medical Student, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Background and Objective: Antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* reduced the eradication rates. This study was done to compare the sequential comparison of sequential and routine four drugs therapeutic regiments in *Helicobacter pylori* eradication.

Materials and Methods: In this double blind clinical trial study 160 chronic dyspepsia patients randomly divided into 2 groups of sequential and routine four drugs therapeutic regiments. We performed invasive tests for *H. pylori* in patients who underwent gastroduodenoscopy. 160 patients who were diagnosed as *H. pylori*-positive by histological evaluation were selected for the trial. A 14-day sequential regimen (Omeprazole, Amoxicillin, each administered twice daily for the first 5 days, followed by Omeprazole, Clarithromycin and Urazolidon, each administered twice daily for the remaining 9 days. 14-day 4 drug therapy, Omeprazole, Clarithromycin, Amoxicillin and Bismoot each administered twice daily. 5 weeks after treatment urease breath test (UBT) was performed.

Results: The recovery was seen in 50.9% and 49.1% in sequential and routine four drugs therapeutical treatment, respectively. The recovery of patient with severe *H. pylori* infection was non-significantly higher in sequential regimen (64.7%) than four drugs regimen (41.2%). In comparison to four drugs, sequential therapy was significantly more effective in patients with severe gastritis (87.5% vs. 25%, $p < 0.05$).

Conclusion: The eradication of *H. pylori* infection particularly in severe gastritis is preferred by sequential therapeutical regimen.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Sequential therapy, Quadruple therapy

* Corresponding Author: Naghibi SS (MD), E-mail: saideh.naghibi@gmail.com

Received 2 April 2012

Revised 15 July 2012

Accepted 7 August